

- For more records, click the Records link at page end.
- To change the format of selected records, select format and click Display Selected.
- To print/save clean copies of selected records from browser click Print/Save Selected.
- To have records sent as hardcopy or via email, click Send Results.

<input checked="" type="checkbox"/> <a href="#">Select All</a>	<input type="checkbox"/> <a href="#">Clear Selections</a>	<a href="#">Print/Save Selected</a>	<a href="#">Send Results</a>	<a href="#">Display Selected</a>	<b>Format</b>
					Free

1.  1/5/1 DIALOG(R)File 352:Derwent WPI (c) 2005 Thomson Derwent. All rts. reserv.

015210611 \*\*Image available\*\*

WPI Acc No: 2003-271147/200327

XRAM Acc No: C03-071800

**Preparation of benzoxepino-11-piperidylidene derivatives  
useful as antiallergic agents by reacting benzoxepino derivatives with  
piperidine-4-one derivatives in presence of low valency titanium**

Patent Assignee: FUJI YAKUHIN KK (FUJY )

Number of Countries: 001 Number of Patents: 002

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
JP 2002338574	A	20021127	JP 2001149896	A	20010518	200327 B
JP 3548133	B2	20040728	JP 2001149896	A	20010518	200449

Priority Applications (No Type Date): JP 2001149896 A 20010518

Patent Details:

Patent No Kind Lan Pg Main IPC Filing Notes

JP 2002338574 A 6 C07D-491/044

JP 3548133 B2 11 C07D-491/044 Previous Publ. patent JP 2002338574

Abstract (Basic): JP 2002338574 A

NOVELTY - Benzoxepino compounds (I) are reacted with piperidine-4-one derivatives (II) in the presence of titanium having low valency to prepare benzoxepino-11-piperidylidene derivatives (III).

DETAILED DESCRIPTION - A method of preparing benzoxepino-11-piperidylidene derivatives of formula (III) comprises reacting benzoxepino derivatives of formula (I) with piperidine-4-one derivatives of formula (II) in the presence of titanium having low valency and, if needed, decomposing the ester or amide bond.

X=CH or N;

X'=CH<sub>2</sub> or O;

X''=group not relating to the reaction;

R'=alkyl (optionally substituted with esterified or amidated carboxyl) or esterified or amidated carboxyl;

R=alkyl (optionally substituted with esterified or amidated carboxyl), carboxyalkyl, esterified or amidated carboxyl or carboxyl.

ACTIVITY - Antiallergic.

MECHANISM OF ACTION - None given.

USE - The benzoxepino-11-piperidylidene compounds are useful as antiallergic agents or their intermediates.

ADVANTAGE - The benzoxepino-11-piperidylidene compounds are obtained in high yields in shorter processes.

pp: 6 DwgNo 0/0

Title Terms: PREPARATION; PIPERIDYLIDENE; DERIVATIVE; USEFUL; ANTIALLERGIC; AGENT; REACT; DERIVATIVE; PIPERIDINE; ONE; DERIVATIVE; PRESENCE; LOW; VALENCE; TITANIUM

Derwent Class: B02

International Patent Class (Main): C07D-491/044

International Patent Class (Additional): A61K-031/55; A61P-037/08;  
C07B-061/00

File Segment: CPI

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2002-338574

(P2002-338574A)

(43)公開日 平成14年11月27日 (2002.11.27)

(51)Int.Cl.  
C 07 D 491/044  
A 61 K 31/55  
A 61 P 37/08  
// C 07 B 61/00

識別記号  
3 0 0

F I  
C 07 D 491/044  
A 61 K 31/55  
A 61 P 37/08  
C 07 B 61/00

コード(参考)  
4 C 0 5 0  
4 C 0 8 6  
4 H 0 3 9  
3 0 0

審査請求 有 請求項の数 3 O L (全 6 頁)

(21)出願番号 特願2001-149896(P2001-149896)

(22)出願日 平成13年5月18日 (2001.5.18)

(71)出願人 592197599  
株式会社富士薬品  
埼玉県さいたま市桜木町4丁目383番地  
(72)発明者 佐々木 智満  
埼玉県さいたま市指扇3936番地2 株式会  
社富士薬品大宮第一研究所内  
(72)発明者 佐藤 隆弘  
埼玉県さいたま市指扇3936番地2 株式会  
社富士薬品大宮第一研究所内  
(74)代理人 100068700  
弁理士 有賀 三幸 (外6名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 生理活性を有するピペリジリデン誘導体の製造方法

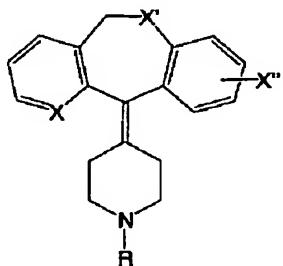
(57)【要約】

【解決手段】 一般式:

【化1】

させることを特徴とする。

【効果】 本発明により、製造工程数および収量において顕著な改良がなされる。



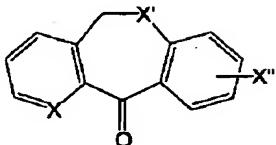
(式中、XはCH又はN ; X'はCH<sub>2</sub>又はO ; X''は反応に関与しない基 ; Rはエステル化若しくはアミド化されているカルボキシルで置換されたアルキル基、カルボキシアルキル基、非置換のアルキル基、エステル化若しくはアミド化されているカルボキシル基、又はカルボキシル基を示す)で表される抗アレルギー剤として有用なベンゾオキセピノ-11-ピペリジリデン化合物の新規な製造方法。この方法は、ベンゾオキセピノ化合物とピペリジン-4-オン化合物とを、低原子価チタンの存在下で反応

1

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式(1) :

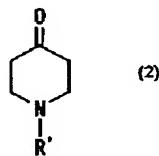
【化1】



(1)

(式中、XはCH又はN；X'はCH<sub>2</sub>又はO；X''は反応に関与しない基を示す)で表されるベンゾオキセピノ化合物に、低原子価チタンの存在下で、一般式(2) :

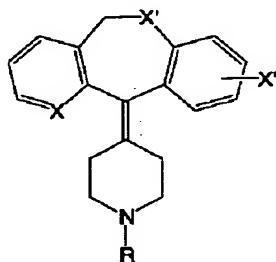
【化2】



(2)

(式中、R'はエステル化若しくはアミド化されているカルボキシルで置換されたアルキル基、非置換のアルキル基、又はエステル化若しくはアミド化されているカルボキシル基を示す)で表されるピペリジン-4-オン化合物を反応させ、所望によりエステル結合又はアミド結合を分解することを特徴とする、一般式(3) :

【化3】



(3)

(式中、Rはエステル化若しくはアミド化されているカルボキシルで置換されたアルキル基、カルボキシアルキル基、非置換のアルキル基、エステル化若しくはアミド化されているカルボキシル基、又はカルボキシル基を示し；X、X'及びX''は前記の通りである)で表されるベンゾオキセピノ-11-ピペリジン化合物、その塩、又はそれらの水和物の製造方法。

【請求項2】 式(1)および(3)におけるX'が水素原子、ハロゲン原子又はアルキル基である、請求項1の製造方法。

【請求項3】 低原子価チタンが、3価及び/又は4価のハロゲン化チタンと還元剤とを使用して反応系中で発生するものである、請求項1又は2の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

2

【発明の属する技術分野】この発明は、抗アレルギー剤として有用なベンゾオキセピノ-11-ピペリジン化合物又はその中間体の製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】本発明が目的とする化合物の1つは、Journal of Medicinal Chemistry Vol. 38 No. 3 p496~507及び特開平06-192263に記載された3-[4-(8-フルオロ5,11-ジヒドロ[1]ベンゾオキセピノ[4,3-b]ピリジン-11-イリデン)ピペリジノ]プロピオン酸であり、この化合物は両性基型の抗アレルギー剤であって、選択的ヒスタミンH1受容体拮抗作用を示す。当該化合物は、前記公開公報においては、2-シアノ-3-メチルピリジンを出発物質として2-シアノ-3-プロモメチルピリジン、2-シアノ-3-(3-フルオロフェノキシメチル)ピリジンを経て8-フルオロ-5,11-ジヒドロベンズ[b]オキセピノ[4,3-b]ピリジン-11-オンを製造した後、11位のケトン基にGrignard反応、次いで脱水して1-メチルピペリジンを生成し、さらに1-エトキシカルボニルピペリジンを経由してピペリジンを遊離し、アクリル酸エステルによってプロピオン酸エステル体として、更に苛性ソーダ又は酸でエステル基を外して製造されている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】前記化合物は優れた薬効を示すと共に、良好な安定性を保持しており薬剤として好ましい性質を有しているが、ベンゾオキセピノ化合物から最終目的物までの工程数が多く、収率も問題となる箇所があり、医薬品とする際の大きな障害となっていた。

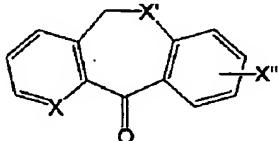
30 【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者等は、公知である従来の製造方法は工程数が多く、収率も問題となることから、まず前記ベンゾオキセピノ化合物である三環化合物以降の工程について鋭意検討を重ねた結果、前記三環化合物から直接、プロピオン酸エステル体及び遊離のプロピオン酸体を高収率で得る製造方法の開発に成功し、本発明を完成させた。

【0005】即ち、本発明は、一般式(1) :

【0006】

40 【化4】



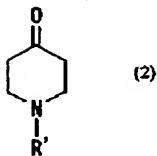
(1)

【0007】(式中XはCH又はN；X'はCH<sub>2</sub>又はO；X''は反応に関与しない基を示す)で表される、ベンゾオキセピノ化合物に、低原子価チタンの存在下で、一般式(2) :

50

【0008】

【化5】

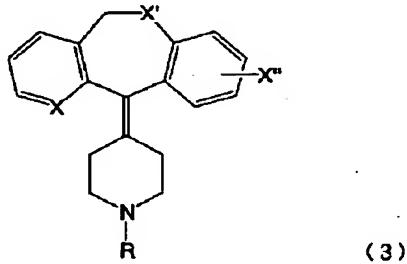


【0009】(式中、R'はエステル化若しくはアミド化されているカルボキシルで置換されたアルキル基、非置換のアルキル基、又はエステル化若しくはアミド化されているカルボキシル基を示す)で表されるピペリジン-4-オン化合物を反応させ、所望によりエステル結合又はアミド結合を分解することを特徴とする、一般式

(1) :

【0010】

【化6】



【0011】(式中、Rはエステル化若しくはアミド化されているカルボキシルで置換されたアルキル基、カルボキシアルキル基、非置換のアルキル基、エステル化若しくはアミド化されているカルボキシル基、又はカルボキシル基を示し; X、X'及びX''は前記の通りである)で表されるベンゾオキセピノ-11-ピペリジン化合物、その塩又はそれらの水和物の製造方法である。

【0012】

【発明の実施の形態】式(1)および式(3)の化合物において、X'で示される反応に関与しない基としては、水素原子、ハロゲン原子、アルキル基等が挙げられる。ここで、アルキル基としては、通常炭素数1~5のアルキル基が挙げられる。また、式(1)および式(3)の化合物において、Xは好ましくは窒素であり; X'は好ましくは酸素であり、そしてX''は好ましくはハロゲン原子である。ここでハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子が挙げられるが、フッ素原子が特に好ましい。式(2)の化合物において、R'は、好ましくはエステル化されたカルボキシル基で置換された若しくは非置換の、炭素数1~5、特に炭素数1~2のアルキル基、又はエステル化されたカルボキシル基である。該エステルとしては、メチル、エチル、t-ブチル等のアルキル基、メトキシメチル、メトキシエトキシメチル等のアルコキシアルキルのエステル等、酸又

はアルカリ条件下で加水分解される基が好適である。式(3)の化合物において、Rは好ましくはエステル化されたカルボキシル基で置換された若しくは非置換の、炭素数1~5、特に炭素数1~2のアルキル基、エステル化されたカルボキシル基、又はカルボキシル基である。ここで該エステルとしては、R'について記載したエステルが好ましい。式(3)のベンゾオキセピノ-11-ピペリジン化合物の塩としては、塩酸塩、臭素酸塩等のハロゲン酸塩; 酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、クエン酸塩等の有機酸塩等が例示され、好ましくはハロゲン酸塩、特に塩酸塩又は臭素酸塩である。またそれらの水和物(即ち、上記ピペリジン化合物の水和物、および該ピペリジン化合物の塩の水和物、特に該化合物の塩の水和物)としては、一ないし二水和物が代表的に例示される。

【0013】式(1)のベンゾオキセピノ化合物と式(2)のピペリジン-4-オン化合物との配合モル比は、通常2:1~1:2、好ましくは約1:1である。

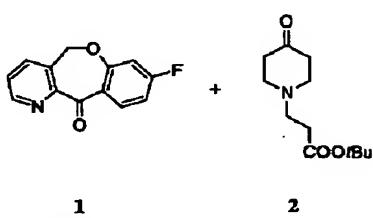
【0014】低原子価チタンとは、原子価が3価未満のチタンを云い、塩化チタン、臭化チタン等の通常市販されている3価又は4価のハロゲン化チタンの1種又は2種以上に還元剤を使用して反応系中で発生させることができる。前記ハロゲン化チタンとして具体的には四塩化チタンおよび三塩化チタンが代表的である。還元剤としては、亜鉛、亜鉛・銅合金、マグネシウム、リチウム、水素化リチウムアルミニウム、カリウムグラファイト等が挙げられる。好ましい還元剤は亜鉛、又は亜鉛・銅合金である。低原子価チタンの使用量は、式(1)の化合物に対して通常2~4倍モル、好ましくは約2倍モルである。従って、ハロゲン化チタンの配合量は、低原子価チタンの使用量とほぼ同モル量又はそれ以上である。還元剤の配合量は、使用したハロゲン化チタンの原子価によって変わり、ハロゲン化チタンの配合量とほぼ等モル量又はそれ以上が好ましい。この反応系にトリメチルシリクロトリドを存在させると、ハロゲン化チタンの節約となり、生成物の回収及び溶媒等の処理にも有効である。

【0015】本発明における反応時間は数分から数10分である。反応温度は室温から120°C、望ましくは使用する溶媒の沸点付近で実施するのが好ましい。

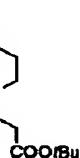
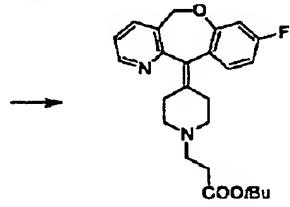
【0016】反応に使用できる溶媒はエーテル系の溶媒が好ましく、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジイソプロピルエーテル等が使用可能である。好ましい溶媒はテトラヒドロフラン及び1,4-ジオキサンである。

【0017】式(1)のベンゾオキセピノ化合物と式(2)のピペリジン-4-オン化合物との反応終了後、所望によりエステル結合又はアミド結合を常法により分解すれば、式(3)においてRがカルボキシアルキル基又はカルボキシル基である化合物が得られる。エステル

分解反応には酸又はアルカリが用いられ、酸、例えば塩酸、硫酸、臭素酸等の鉱酸、又はそれ等の酸の有機酸溶液若しくはアルコール溶液を用いて行うのが好ましい。また、アルカリとしては苛性ソーダ、KOH、 $K_2CO_3$ 、LiOH等のアルカリを用いて、加水分解してもよい。また、式(3)の化合物を塩の形態で単離するには、例えば反応終了後、式(3)の化合物の有機溶媒溶液に塩酸、臭素酸等の酸を添加すればよい。反応混合物から目的物を単離するには、常法、例えばろ過、洗浄、抽出、再結晶、各種クロマトグラフィー等によればよ



1

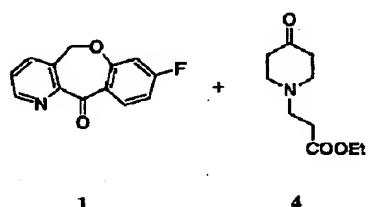
10  
【化7】

がHPLCで確認された。

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ (ppm) 8.55 (1H, dd, J = 4.9, 1.7 Hz), 7.68 (1H, dd, J = 7.5, 1.5 Hz), 7.23 (1H, dd, J = 7.6, 5.1 Hz), 7.05 (1H, dd, J = 8.7, 6.8 Hz), 6.59 (1H, ddd, J = 8.2, 7.9, 2.6 Hz), 6.50 (1H, dd, J = 10.3, 2.5 Hz), 5.64 (1H, d, J = 12.4 Hz), 4.83 (1H, d, J = 12.4 Hz), 2.83-2.17 (11H, m), 2.06 (1H, ddd, J = 10.4, 10.3, 3.3 Hz), 1.44 (9H, s).

#### 【0021】実施例2

3-[4-(8-フルオロ-11H-10-オキサ-4-アザジベンゾ[a, d]シクロヘプテン-5-イリデン)-ピペリジン-1-イル]-プロピオン酸 t-ブチル エステル (2) 226.7mg の無水テトラヒドロフラン 4.0mL 溶液を素早く滴下し、20分間加熱還流した。放冷後、10%炭酸カリウム水溶液 15mL と酢酸エチル 15mL を加え、室温で20分間攪拌し、不溶物をセライトろ過した。ろ液に水20mLを加えて分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣の黄色油状物をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:n-ヘキサン=2:1)に付し、淡黄色油状物として標題化合物(3) 269.2mgを得た。また、この反応液中に化合物(3)のt-Buエステル基が分解した遊離体



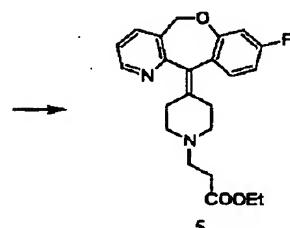
1



30 ロピオン酸 エチル エステル (5) の製造

#### 【0022】

#### 【化8】



= 12.4 Hz), 4.83 (1H, d, J = 12.4 Hz), 4.14 (2H, dd, J = 14.2, 7.1 Hz), 2.85-2.47 (9H, m), 2.37-2.23 (2H, m), 2.09 (1H, ddd, J = 10.4, 9.9, 3.3 Hz), 1.25 (3H, t, J = 7.1 Hz).

#### 【0024】実施例3

3-[4-(8-フルオロ-11H-10-オキサ-4-アザジベンゾ[a, d]シクロヘプтен-5-イリデン)-ピペリジン-1-イル]-プロピオン酸 エチルエステル (5) の製造

亜鉛の替わりに亜鉛-銅合金714.4mgを用いて実施例2と同様に反応を行い、標題の化合物(5) 271.5mgを得た。

【0023】3-(4-オキソ-ピペリジン-1-イル)-プロピオン酸 t-ブチル エステルの替わりに3-(4-オキソ-ピペリジン-1-イル)-プロピオン酸 エチル エステル(4) 19.6mg を用いて実施例1と同様に反応を行い、淡黄色油状物として標題化合物(5) 286.3mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ (ppm) 8.55 (1H, dd, J = 5.1, 1.7 Hz), 7.68 (1H, dd, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.22 (1H, dd, J = 7.6, 5.1 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 8.6, 6.8 Hz), 6.59 (1H, ddd, J = 8.2, 7.9, 2.6 Hz), 6.50 (1H, dd, J = 10.4, 2.6 Hz), 5.64 (1H, d, J = 12.4 Hz), 4.83 (1H, d, J = 12.4 Hz), 4.14 (2H, dd, J = 14.2, 7.1 Hz), 2.85-2.47 (9H, m), 2.37-2.23 (2H, m), 2.09 (1H, ddd, J = 10.4, 9.9, 3.3 Hz), 1.25 (3H, t, J = 7.1 Hz).

50



規定の苛性ソーダ 6.4mLを加えて常法によりエステル分解反応を行い、そして塩酸を滴下して、淡黄色結晶として標題化合物(10)塩酸塩 2.7gを得た。

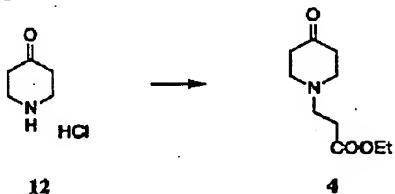
<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ (ppm) 8.55 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.97 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 7.3, 5.3 Hz), 7.14 (1H, t, J = 8.1Hz), 6.77 (1H, t, J = 8.2 Hz), 6.67 (1H, dd, J = 10.6, 2.3 Hz), 5.67 (1H, d, J = 12.4 Hz), 5.03 (1H, d, J = 12.5 Hz), 3.50-3.15 (8H, m), 2.90-2.65 (3H, m), 2.51-2.40 (1H, m).

【0036】参考例1

3-(4-オキソ-ピペリジン-1-イル)-プロピオン酸エチルエステル(4)の製造

【0037】

【化12】



【0038】4-ピペリドン塩酸塩1水和物(12) 25.3gとアクリル酸エチル21.4mLのイソプロパノール溶液 60mL

に、室温搅拌下20%K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 60mLを加え、6.5時間加热還流した。冷却後、溶媒と過剰のアクリル酸エチルを減圧下留去し、残渣を酢酸エチル (150mL×2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して黄色油状物として標題化合物 (4) 30.8gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ (ppm) 4.17 (2H, dd, J = 14.2, 7.1 Hz), 2.83 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.78 (4H, t, J = 5.9 Hz), 2.53 (2H, t, J = 7.1 Hz), 2.44 (4H, t, J = 6.1 Hz), 1.27 (3H, t, J = 7.1 Hz).

【0039】参考例2

3-(4-オキソ-ピペリジン-1-イル)-プロピオン酸 t-ブチルエステル(2)の製造  
4-ピペリドン塩酸塩1水和物 2.13gとアクリル酸 t-ブチル1.78gとを用いて、参考例1と同様にして、標題化合物(2) 2.94gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ (ppm) 2.82~2.72 (6H, m), 2.50~2.40 (6H, m), 1.46 (9H, s).

【0040】

20 【発明の効果】本発明の製造方法によると、ベンゾオキセピノ化合物から、少ない工程数で且つ高収率でベンゾオキセピノ-11-ピペリジリデン化合物を製造することができる。

フロントページの続き

(72)発明者 雨田 淳一郎  
埼玉県さいたま市指扇3936番地2 株式会  
社富士薬品大宮第一研究所内  
(72)発明者 井上 勝  
埼玉県さいたま市指扇3936番地2 株式会  
社富士薬品大宮第一研究所内

F ターム(参考) 4C050 AA01 AA07 BB03 CC19 EE01  
FF10 GG01 HH04  
4C086 AA04 CB22 MA01 MA04 NA14  
ZB13  
4H039 CA42 CD40